

مقاله پژوهشی

## درمان زگیلهای مقاوم به درمان با تزریق داخل ضایعه بلنومایسین به روش تاتوئینگ

دکتر فریبا ایرجی \*

دکتر محمدرضا رئیسزاده \*

استفاده از بلنومایسین به روش تزریق داخل ضایعه، روش مؤثری برای درمان زگیلهای مقاوم به درمان می باشد. غلظتهای مختلف از دارو، با روشهای متفاوت تزریق و پروتکل‌های مختلف بکار برده شده و موفقیت درمانی متفاوتی نیز گزارش شده است. در این مطالعه روش جدید تزریق بلنومایسین به صورت تاتو در درمان زگیلهای مقاوم به درمان معرفی و مورد بررسی قرار گرفته است. در ۵۵ بیمار و مجموعاً در ۱۵۸ زگیل، از انواع مختلف زگیلهای معمولی، کف دست، اطراف ناخن، زیر ناخن، کف پا و موزائیک را، پس از بیحسی موضعی با لیدوکائین ۱ درصد، بلنومایسین با غلظت  $1 \text{ mg/cc}$  را بر روی سطح ضایعه چکانده و با فرو کردنهای متعدد سر سوزن سرنگ انسولین در ضایعه، مایع به داخل زگیل وارد گردید (۴۰ بار سوزن زدن به ازای هر  $5 \text{ mm}^2$  سطح زگیل). این درمان با فواصل یک ماهه و در صورت عدم بهبودی، حداکثر ۴ جلسه تکرار گردید. موفقیت درمانی در این روش، بسته به نوع زگیل از ۵۰ درصد در زگیلهای موزائیک تا ۹۲ درصد در زگیلهای معمولی، متغیر بود. در نتیجه موفقیت درمانی، ۸۳/۵ درصد برآورد گردید که با نتایج حاصل از سایر مطالعات، قابل مقایسه است؛ با این تفاوت که این روش بدون عارضه یا توأم با عوارض ناچیز زودگذر بود و به راحتی انجام پذیر و بخوبی تحمل می گردید. استفاده از بلنومایسین در درمان زگیلهای مقاوم به درمان به روش تاتوئینگ، با توجه به میزان موفقیت درمانی، عوارض ناچیز، عود کم و نیز سهولت انجام، به عنوان یک روش درمانی مؤثر، مفید، مطمئن و بی خطر معرفی می گردد.

واژه‌های کلیدی: زگیل؛ بلنومایسین؛ تاتو.

\* - استادیار گروه پوست دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اصفهان

## مقدمه

بلئومایسین آنتی‌بیوتیکی است با خواص سیتوتوکسیک و فعالیت آنتی‌باکتریال، آنتی‌ویروس و آنتی‌نئوپلاستیک (۱). اثر آنتی‌نئوپلاستیک آن، به دلیل اتصال به DNA و قطع رشته آن و حذف بازهای پورین و پیریمیدین است (۱). همچنین باعث مهار سنتز RNA، DNA و پروتئین می‌گردد (۲). مکانیسم دقیق عمل آن در زگیلهای معلوم نیست (۱). این دارو اثر ایمنوساپرسیو ندارد؛ در استفاده سیستمیک و مقدار کلی بالاتر از ۱۵۰ mg، باعث بروز عوارض متعدد پوستی نظیر آلورپیسی، گلوستیت و زخمهای دهانی، تب دارویی فنومن رینود با یا بدون اولسراسیون سیستمیک و تغییرات شبیه اسکروز سیستمیک در مردها و فیروز پیشرونده ریوی می‌گردد (۳ و ۴).

با توجه به عوارض فوق، درمان زگیلهای با تزریق سیستمیک بلئومایسین، عاقلانه و صحیح نیست و گزارشی هم از درمان سیستمیک با بلئومایسین در زگیل وجود ندارد. درمان زگیلهای با تزریق داخل ضایعه بلئومایسین از دهه ۱۹۷۰ آغاز گردیده است (۵) و درمان موثری برای زگیلهای مقاوم به درمان است (۶ و ۷). بنابراین در درمان زگیلهای مقاوم به درمان، می‌توان تزریق داخل ضایعه بلئومایسین را در نظر گرفت. بلئومایسین به عنوان خط اول درمان برای زگیلهای متعدد، خیلی مؤثر است. بخصوص در انواع موزائیک (۸)، غلظتهای مختلف از دارو و روشهای متفاوت و پروتکل‌های مختلف بکار رفته است. میزان موفقیت درمانی در گزارشهای مختلف متفاوت بوده است.

۷۵ درصد تا ۹۵ درصد، برای زگیلهای دست و ۶۰ درصد، برای زگیلهای کف پا (۸)، ۴۷ درصد و ۹۹ درصد، برای زگیلهای اطراف ناخن (۹ و ۱۰) و ۴۸ درصد برای زگیلهای کف پا (۱۱)، ۳۷ درصد در بیماران پیوند کلیه (۵)، ۵۹ درصد و ۹۲ درصد در بیماران غیرپیوندی (۵ و ۱۲). بهترین پاسخ درمانی در زگیلهای معمولی و زگیلهای اطراف ناخن دیده شده است؛ در صورتی که زگیلهای کف پا، کمتر پاسخ می‌دهند (۱۰). عوارض ناشی از تزریق بلئومایسین در داخل ضایعه که ممکن است، ایجاد گردد؛ عبارتند از: درد موضعی ۱ تا ۷ روز پس از درمان با شدت متوسط تا شدید (۱۱)، نکروز موضعی (۱۳)، واژواسپاسم و فنومن رینود (۹ و ۱۳)، کهیر موضعی (۹)، از بین رفتن ناخنها و دیستروفی دائمی ناخن در زگیلهای اطراف ناخن (۹). با توجه به عوارض فوق، در این مطالعه روش جدیدتر تزریق بلئومایسین به صورت تاتو، در درمان زگیلهای مقاوم به درمان معرفی و مورد بررسی قرار گرفته است.

## روش پژوهش

مطالعه مربوط به ۶۶ بیمار مبتلا به زگیلهای معمولی، اطراف ناخن، زیر ناخن، کف دست، کف پا و موزائیک است که جهت درمان به درمانگاههای پوست بیمارستانهای الزهراء و علی‌اصغر، در شهر اصفهان در سال ۷۷-۷۶ مراجعه کرده‌اند. زگیلهایی که علیرغم درمانهای انجام شده، بیش از شش ماه دوام داشته‌اند و یا زگیلهایی که از نظر کلینیکی شناخته شده که به درمانهای معمولی پاسخ ضعیف می‌دهند؛ نظیر زگیلهای اطراف ناخن و زگیلهای کف پا از نوع موزائیک، در این مطالعه قرار گرفتند. زنان حامله، شیرده و یا افرادی که مبتلا به فنومن رینود بودند؛ از مطالعه حذف گردیدند.

روش درمان بدین صورت بود که در ابتدا محل زگیل با تزریق لیدوکائین ۱ درصد به صورت انفیلتراسیون موضعی در زیر ضایعه بیحس می‌شد؛ سپس بلئومایسین با غلظت ۱ mg/cc در آب مقطر استریل تهیه می‌شد؛ برای این کار ۳ cc آب مقطر استریل داخل ویال حاوی ۱۵ mg پودر بلئومایسین ریخته می‌شود؛ بنابراین محلولی با غلظت ۵ mg بلئومایسین بدست می‌آید؛ ۰/۲ cc از این محلول (حاوی ۱ mg بلئومایسین) در سرنگ انسولین ۱ cc کشیده شده و حجم آن با آب مقطر استریل

به ۱ cc ارسانیده می‌شود. این محلول روی سطح زگیل چکانده شده و با سوزن زدنهای متعدد و سریع (MPT) با سر سوزن سرنگ انسولین، مایع به داخل زگیل وارد می‌شود (۴۰ بار سوزن زدن به ازای هر  $5 \text{ mm}^2$  سطح زگیل (۱۴)؛ این درمان با فواصل یک ماه و در صورت عدم بهبودی حداکثر تا ۴ بار، تکرار خواهد شد. حجم کلی مایع در هر نوبت تزریق از ۱ cc تجاوز نمی‌کند و حداکثر میزان تزریق بلثومایسین در چهار نوبت از ۴ mg نباید تجاوز کند (۱۴).

به بیماران توصیه شد که در صورت ایجاد عوارض مراجعه کنند؛ در غیر این صورت، فواصل ویزیت یک ماه خواهد بود. تمام بیماران به مدت ۶ ماه پس از اتمام درمان از نظر عود پیگیری شدند. از ۶۶ بیماری که وارد مطالعه گردیدند؛ تعداد ۱۱ نفر بدلیل عدم مراجعه و یا عدم پیگیری، از مطالعه حذف گردیدند. نوع مطالعه توصیفی بود و ۱۵۸ زگیل در ۵۵ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند.

## یافته‌ها

از ۵۵ بیماری که تحت مطالعه قرار گرفتند؛ ۳۰ نفر مرد و ۲۵ نفر زن بودند. دامنه سنی از ۵ تا ۴۱ سال بود. از ۵۵ بیمار مطالعه شده، ۴۸ نفر در دامنه سنی ۵ تا ۲۵ سال قرار داشتند. از ۵۵ بیمار، ۵۱ نفر (۹۲/۷ درصد) سابقه درمان قبلی (باکراتولیتیکهای موضعی کرایوکوتر و ...) و عدم پاسخ به آن را ذکر می‌کردند. از ۵۵ بیمار تحت درمان در ۳۹ نفر، تمام زگیلها به درمان پاسخ دادند. در ۷ نفر (۷۰/۹ درصد)، تعدادی از زگیلها به درمان پاسخ داد و تعدادی (۱۲/۷ درصد) به درمان پاسخ ندادند (پاسخ نسبی) و در ۹ نفر هیچکدام از زگیلها به درمان پاسخ ندادند؛ در مجموع پاسخ کامل در ۱۶/۴ درصد و نسبی در ۸۳/۶ درصد افراد مشاهده گردید. تعداد کل زگیلهای درمان شده در ۵۵ بیمار، مورد مطالعه، ۱۵۸ زگیل بود. نتایج درمان انواع زگیلها در جداول ۱ و ۲ و ۳ آمده است.

از ۵۵ بیمار تحت درمان، ۴ نفر (۷/۳ درصد) درد خفیف بدنبال تا تو بلثومایسین را ذکر کردند که ۱ تا ۳ روز طول کشیده بود. کهیر موضعی در یک نفر (۱/۸ درصد) و دیستروفی خفیف ناخن در یک نفر مبتلا به زگیل اطراف ناخن (۱/۸ درصد) مشاهده گردید. نکروز، فنومن رینود و سایر عوارض شدید مشاهده نشد.

جدول ۱: درصد بهبودی زگیلهای مختلف بر حسب نوع زگیل

نوع زگیل	تعداد	تعداد زگیلهای کاملاً بهبودیافته	تعداد زگیلهای بهبود نیافته	درصد بهبودی
معمولی (common)	۹۸	۹۰	۸	۹۱/۸
کف دست (Palmar)	۱۲	۱۰	۲	۸۳/۳
اطراف ناخن	۲۳	۱۷	۶	۷۳/۹
زیر ناخن	۵	۳	۲	۶۰
پلاتنار	۱۶	۱۰	۶	۶۲/۵
موزائیک	۴	۲	۲	۵۰
تعداد کل	۱۵۸	۱۳۲	۲۶	۸۳/۵

جدول ۲: تعداد جلسات درمان بر حسب نوع زگیل

نوع زگیل	تعداد زگیلهایی که به درمان پاسخ داده اند	یک جلسه درمان	دو جلسه درمان	سه جلسه درمان	چهار جلسه درمان
معمولی (common)	۹۰	۲۵(٪۲۷/۸)	۴۵(٪۵۰)	۱۵(٪۱۶/۶)	۵(٪۵/۶)
کف دست ( پالمار)	۱۰	۱(٪۱۰)	۶(٪۶۰)	۳(٪۳۰)	-
اطراف ناخن	۱۷	۵(٪۲۹/۴)	۷(٪۴۱/۲)	۵(٪۲۹/۴)	-
زیر ناخن	۳	۱(٪۳۳/۳)	۱(٪۳۳/۳)	۱(٪۳۳/۳)	-
پلانتار	۱۰	۱(٪۱۰)	۵(٪۵۰)	۴(٪۴۰)	-
موزائیک	۲	-	۱(٪۵۰)	۱(٪۵۰)	-
تعداد کل	۱۳۲	۳۳(٪۲۵)	۶۵(٪۴۹/۲)	۲۹(٪۲۱/۹)	۵(٪۳/۹)

جدول ۳: درصد موارد عود بر حسب نوع زگیل

نوع زگیل	تعداد موارد پاسخ به درمان	تعداد موارد عود	درصد عود
معمولی (common)	۹۰	۴	۴/۵
کف دست (Palmar)	۱۰	۱	۱۰
اطراف ناخن	۱۷	۲	۱۱/۷
پلانتار	۱۰	۲	۲۰
موزائیک	۲	۱	۵۰
تعداد کل	۱۳۲	۱۰	۷/۵

## بحث

نتایج مطالعه فوق که بهبودی کامل را در ۸۳/۵ درصد از کل زگیلهای درمان شده نشان می‌دهد؛ با نتایج مطالعات دیگر در این زمینه، قابل مقایسه است. در مطالعه‌ای میزان موفقیت تزریق داخل ضایعه بلئومایسین با Monolet needle، ۹۲ درصد ذکر شده است (۵).

روش تاتو به راحتی انجام پذیر و بخوبی قابل تحمل است و از طرف دیگر، عوارض آن ناچیز است. مطالعه ما، گروه کنترل ندارد ولی با توجه به اینکه بیماران سابقه عدم بهبودی با درمانهای قبلی را دارند؛ خود به عنوان گروه کنترل عمل می‌کند. با توجه به اینکه تحریک ایمنی سلولی به دنبال تاتو بلئومایسین توسط گروهی از محققین مطرح می‌گردد؛ وقتی که تعدادی از زگیلهای تحت درمان با بلئومایسین به روش تاتو قرار می‌گیرند؛ بدین طریق احتمال بهبودی زگیلهای تاتو نشده در یک فرد با زگیلهای متعدّد وجود دارد.

به منظور جلوگیری از ایجاد اشکال در نحوه مطالعه و در بررسی نتایج، هر زگیل به عنوان یک Case در نظر گرفته شد و صرفاً زگیل درمان شده از نظر بهبودی و یا عدم بهبودی پیگیری می‌گردید و حتی المقدور سعی گردید؛ ضمن رعایت میزان ماکزیم مصرف بلئومایسین در هر جلسه ( ۱ cc از محلول ۱ mg/cc)، تمام زگیلها در افراد با زگیلهای متعدد تحت درمان قرار گیرند. درماتوگرافی با بلئومایسین، یک روش جدید برای درمان زگیل است که به وسیله ماشین تاتوئینگ<sup>۱</sup> انجام می‌شود. در یک مطالعه، این وسیله در ۱۱ بیمار با وارتهای دست و پا و مقاوم به درمان بکار رفته که از ۱۱ بیمار، ۷ نفر بهبودی کامل بدون عود در طی دو سال پیگیری، داشته‌اند. غلظت بلئومایسین بکار رفته از ۰/۱ mg تا ۱ mg متغیر بوده است (۱۵).

در مطالعه ما بیشترین میزان بهبودی در زگیلهای معمولی با ۹۱/۸ درصد و کف دست با ۸۳/۳ درصد و کمترین آن در زگیلهای زیر ناخن با ۶۰ درصد و کف پا با ۶۲/۵ درصد و موزائیک با ۵۰ درصد بود. در بیش از نیمی از موارد، بهبودی در طی یک یا دو جلسه درمان مشاهده گردید و درصد عود ۷/۵ درصد بود.

زگیلهای عود کرده، عمدتاً به یک جلسه درمان پاسخ دادند. بیشترین میزان عود در زگیلهای موزائیک و کف پا و کمترین آن در زگیلهای معمولی مشاهده گردید. نشان داده شده که استفاده از بلئومایسین به صورت تزریق داخل ضایعه برای درمان زگیل، منجر به جذب سیستمیک دارو و افزایش غلظت آن در پلاسما می‌شود (۷، ۹، ۱۶)؛ بنابراین زنان حامله و شیرده از مطالعه حذف گردیدند.

با توجه به میزان موفقیت درمان، عوارض ناچیز، عود کم و نیز سهولت انجام و تحمل آن، این روش یک درمان مؤثر، مفید، مطمئن و بی‌خطر معرفی می‌گردد. شواهدی از سمیت سیستمیک با این روش وجود نداشته است (۱۵).

## Abstract

### *Treating Intractable Warts with Intralesional Injection of Bleomycine By Tattooing Method*

Intralesional bleomycine therapy is an effective method for the treatment of intractable warts. Diverse concentrations of the drug through different methods and protocols were used and different success rates were achieved. In this study, we have used a new technique of bleomycine injection to treat intractable warts by multiple puncture technique (MPT). Following the local anaesthesia of 158 warts in 55 patients with recalcitrant common, palmar, periungual, subungual, plantar and mosaic warts, 1 mg/cc bleomycine solution was dropped on the surface of the wart and pricked into the wart by insulin syringe (40 punctures per 5 mm of the wart surface). The treatment, at most four sessions, was carried out once a month. The volume of bleomycine did not exceed 1 ml in each session and 4 mg in four treatments. We found a 83.5% success rate, ranging from 50% in mosaic warts to 91.8% in common warts, which can be compared with the results of previous studies. The technique is easily available and well tolerated with minimal or no complications. As for the success rate, availability, minimal complication and relapse, this technique seems to be an effective, useful, safe and generally well tolerated treatment for recalcitrant warts, especially those aforementioned.

**Key Words** : Wart ; Bleomycine ; Tattoo (MPT) .

## منابع

- 1-Griffiths WAD, Wilkinson JD. Topical therapy, in champion RH, Burton JL, Ebling FJG, Textbook of dermatology london Blackwell Scientific publications. 1998. P 3553.
- 2- Fitzpatrick TB. Dermatology in general medicine. New york Mc Graw Hill, inc. 1993. PP 1800 - 1.
- 3- Hay RJ, Greaves MW. Systemic therapy, in champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Textbook of dermatology london Blackwell Scientific publications. 1998. P 3326.
- 4- Breathnach SM. Drug reactions, in Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Textbook of dermatology, london Blackwell scientific publications. 1998. P 3474.
- 5- Munn SE, Higgins E, Marshal M, clenet M. A new method of intralesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant wart. B. J. D. 135. 1996 April. PP 969 - 71.
- 6- Androphy EJ, Beutner K, Olbricht S. Human papilloma virus infection, in Arndt KA, Leboit PE, Robinson JK, Wintroub BU. Cutaneous medicine and surgery, Philadelphia, W. B, Saunders company. 1996. PP 1111- 12.
- 7- James MP, Collier PU, Aherne W, Hondcastle A, Lovergove S. Histologic, pharmacologic, immunochemical effects of injection of bleomycin into viral warts. J. AM. Acad. Dermatol. 28(6). 1993 Jun. PP 933 - 7.
- 8- Sollito RJ, Pizzene DM. Bleomycin sulfate in the treatment of mosaic plantar verruca. J. Foot. Ankk. Surg. 35(2). 1996 Mar - Apr. PP 169 - 72.
- 9- Hight As, Kurtz J. Viral infections, in champion RH, Burton JL, Ebling FJG Textbook of dermatology, Blackwell Scientific publications. 1998. P 1044. london
- 10- Kirby P. K Moschella and Hurley dermatolog. W. B Sunders company. 1992. P 827.
- 11- Habib TPA. Color guide to diagnosis and therapy, clinical dermatology C. V, Mosby company USA. 1996. P 333.
- 12- Sobh MA Abd - EL - Razic MM, Razic RA, Eicl MM, Abd - El - Hamid IA, Ghoneim MA. Intralesional injection of bleomycin sulfate into resistant warts in renal transplant recipients versus non - transplant

warty

Patients. Acta - Derm - Veneral Stochch. 71 (1). 1991. PP 63 - 6.

13- Dewber RPR, Baran R, Berker D. Disorders of nails in champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Textbook of dermatology, London Blackwell Scientific Publications. 1998. P 3553.

14- Bunney MH, Nolan MW, Bunton PK. The treatment of resistant warts with intralesional bleomycin (a controlled clinical trial) B. J. D. 110. 1984. PP 197 - 207.

15- Van der velden EM, Ijsselmuiden OE, Drost BHIM, Baruchin AM. Dermatography with bleomycin as a new treatment for verrucae vulgaris int. J. Dermatol. 36. 1997. PP 145 - 50.

16- Warner DM, Flowers FP. Plasma level of bleomycin after intralesional injection J. AM. Acad - Dermatol. 30. 1994 Mey. P 812.